

■■■■ La protéine extramembranaire associée à la dystrophine (156 kDa) est une nouvelle glycoprotéine liant la laminine. La caractérisation des glycoprotéines du sarcolemme associées à la dystrophine (appelées désormais DAG pour *dystrophin-associated-glycoproteins*) a déjà été rapportée dans ces colonnes (*m/s* n° 10, vol. 7, p. 1090). L'équipe de K. P. Campbell (Iowa, USA) poursuit ce travail essentiel en rapportant le clonage et le séquençage d'un transcrite de 5,8 kb responsable de la synthèse de deux protéines, dont l'une (43 kDa) est transmembranaire et l'autre (156 kDa) est extramembranaire [1]. C'est une modification post-traductionnelle qui permet à un précurseur de 97 kDa d'aboutir à la formation de ces deux protéines mûres qui ont une large distribution tissulaire. Un anticorps dirigé contre la plus lourde d'entre elles permet la détection d'un signal correspondant bien à une protéine de 156 kDa dans le muscle et à une protéine de plus petite masse moléculaire dans le cœur, le cerveau et le poumon, pouvant correspondre à des glycosylations différentes dans ces tissus. Cette protéine a, en outre, la propriété de lier la laminine, composant majoritaire de la matrice extracellulaire. Les auteurs avaient précédemment montré la diminution de l'ensemble des composants du complexe glycoprotéique liant la dystrophine dans le muscle des souris *mdx*, totalement déficients en dystrophine. Ils ajoutent cette fois à cette observation, la présence, en quantité normale, de la protéine de 43 kDa dans les tissus non musculaires et du transcrite de 5,8 kb dans le muscle des souris mutées. Ainsi, il semble que l'absence de dystrophine dans le muscle empêche l'agencement correct des glycoprotéines membranaires, qui seront alors dégradées. Ces résultats confirment le rôle probable de la dystrophine dans la liaison entre le sarcolemme et la matrice extracellulaire.

[1. Ibraghimov-Beskrovnaia O, *et al.* *Nature* 1992 ; 355 : 696-702.]

■■■■ Des neurones visuels ajustent le déplacement de leur champ récepteur avant la réalisation d'un mouvement oculaire. Au cours d'un mouvement des yeux (une « saccade » oculaire), un *stimulus* visuel stationnaire excite successivement les neurones de la rétine situés tout le long de son mouvement relatif dans l'espace couvert par le champ visuel rétinien. Malgré cette stimulation mobile, nous percevons le monde comme un domaine stable, intégrant de ce fait la notion que c'est le mouvement de l'œil qui modifie le point de fixation. On perçoit ainsi différemment un train à quai sur lequel flâne le regard et un train qui passe derrière un passage à niveau sur lequel l'œil est fixé. Pour expliquer ce phénomène, von Helmholtz avait élaboré il y a plus de trente ans une hypothèse qui impliquait, dans la perception d'un monde stable au cours d'une saccade, l'utilisation, par le cerveau, des informations spatiales concernant le mouvement oculaire projeté, donc son anticipation. L'équipe de Michael Goldberg (NIH, USA) vient d'enregistrer dans une région du cortex pariétal, chez des singes éveillés et entraînés à suivre des cibles mobiles, des neurones visuels qui possèdent des propriétés cohérentes avec cette hypothèse [1]. Ces neurones pariétaux sont activés par l'apparition d'une stimulation visuelle dans un champ précis de l'espace couvert par la rétine. Chacun de ces champs peut être défini dans un plan dont le système de coordonnées se croise au point central de fixation. Lorsqu'une saccade oculaire se prépare à déplacer ce point central de fixation, le champ récepteur des neurones pariétaux se modifie par anticipation. Ainsi, transitoirement, il existe une modification des coordonnées (par rapport au point central de fixation) du champ visuel à partir duquel ces neurones sont activés. Le champ visuel d'un de ces neurones étant situé normalement, par exemple, à « 2 heures » par rapport au point de fixation, il se trouvera porté pour un instant très bref à « 10 heures », la saccade ame-

nant secondairement le point central de fixation dans une situation telle que le champ visuel du même neurone retrouve sa place d'origine à « 2 heures ». Les neurones « prévoient » ainsi le mouvement oculaire, et en anticipent l'effet, corrigeant par là l'impression d'instabilité que le mouvement oculaire devrait créer. Il y a longtemps que les neuropsychologues ont indiqué que le cortex pariétal jouait, chez l'homme, un rôle majeur comme site d'intégration plurisensorielle et sensori-motrice. La neurophysiologie chez le singe éveillé permet aujourd'hui d'en discerner les mécanismes au niveau cellulaire. [1. Duhamel JR, *et al.* *Science* 1992 ; 255 : 90-2.]

■■■■ L'acide arachidonique et le canal NMDA (suite). Les lecteurs de *m/s* suivent depuis le début les travaux qui ont permis de soupçonner les relations étroites qui existent entre ces deux éléments. Le rôle que l'on attribuait à l'acide arachidonique, produit par l'action de la phospholipase A2 et libéré par le neurone postsynaptique lors de l'entrée d'ions Ca²⁺ après activation des canaux liés au récepteur NMDA du glutamate (*voir m/s* n° 3, vol. 6, p. 295), était celui d'un « neurotransmetteur inverse ». L'acide arachidonique serait intervenu au niveau de la terminaison présynaptique en facilitant la libération du neurotransmetteur exciteur. Miller *et al.* (University College de Londres) proposent aujourd'hui un autre mode d'action, de type autocrine, sur la base d'expériences de patch-clamp en cellule entière [1]. Des cellules des grains du cervelet montrent en effet une facilitation de courants traversant des canaux NMDA lors de l'application d'acide arachidonique, en l'absence de terminaisons synaptiques. Cette action, qui persiste même lorsque le glutamate est à saturation dans le milieu, semble due à une modification de la structure du récepteur par

l'acide arachidonique, soit au niveau d'un site de liaison propre, soit par modification de l'environnement lipidique. L'acide arachidonique apparaît ainsi, de nouveau, comme un facteur puissant d'amplification des réponses neuronales au glutamate, dans le cadre du complexe-récepteur NMDA. On présume, aujourd'hui, que l'hyperactivation de ces récepteurs NMDA est en cause dans de nombreux phénomènes entraînant une mort neuronale (voir *m/s* n° 8, vol. 7, p. 876). La piste de l'acide arachidonique est donc ouverte, parmi plusieurs autres, devant les neuropharmacologues à la recherche d'une thérapeutique...

[1. Miller B, *Nature* 1992 ; 355 : 722-5.]

■■■ Vers le transfert de gènes dans les cellules souches hématopoïétiques. Le traitement par thérapie génique de malades atteints d'un syndrome d'immunodéficience combinée sévère par déficit en adénosine désaminase (ADA) actuellement expérimenté repose sur le transfert de gènes dans les lymphocytes circulants (*m/s* n° 1, vol. 7, p. 83). De ce fait, l'opération doit être renouvelée périodiquement pour remplacer les cellules génétiquement recombinées dont la durée de vie est limitée. Le transfert dans les cellules souches médullaires permettrait d'envisager un traitement définitif, mais ces dernières sont peu nombreuses, difficiles à isoler et fragiles [1]. Depuis quelques années, une nouvelle méthode d'enrichissement des cellules souches hématopoïétiques est apparue, fondée sur la purification des cellules exprimant la molécule de surface CD34. Il a été montré que les cellules CD34⁺ sont capables de remplacer la moelle osseuse pour reconstituer le système hématopoïétique d'animaux d'expérience ou de sujets en aplasie. Par ailleurs, un petit pourcentage de cellules souches hématopoïétiques existe dans le sang circulant. Le projet de l'équipe de French Anderson, qui

vient de recevoir un avis favorable du comité consultatif de l'ADN recombinant [2] (*recombinant DNA advisory committee*) du NIH, envisage ainsi de purifier les cellules CD34⁺ du sang circulant après avoir stimulé l'hématopoïèse par administration d'un cocktail de facteurs de croissance du type CSF (*colony stimulating factor*). Les globules blancs seront alors prélevés par leucophérèse et la population enrichie en cellules souches, CD34⁺ sera transformée par un rétrovirus recombinant contenant le gène ADA. Les premiers essais thérapeutiques devraient pouvoir débiter d'ici l'été 1992.

[1. Kahn A, Briand P, *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 705-14.]

[2. Thompson L, *Science* 1992 ; 255 : 1072.]

■■■ Des anticorps anticœur responsables du rejet cardiaque hyperaigu. Le système HLA est généralement considéré comme l'obstacle majeur au succès des transplantations d'organe. D'où l'utilisation des lymphocytes comme cellules cibles pour l'évaluation de l'histocompatibilité [1]. Un groupe de chercheurs anglais a récemment souligné l'importance des anticorps spécifiques d'organes lors des transplantations [2]. Par suite d'études séquentielles du sérum de patients ayant subi une transplantation cardiaque, ils ont démontré que le rejet hyperaigu survenant moins de 24 heures après l'opération en l'absence d'anticorps cytotoxiques et d'infiltration cellulaire était imputable à l'existence d'immunoglobulines de type IgM. Ces IgM circulantes exerceraient un effet dommageable sur le cœur *via* leur activité fixatrice du complément. On ignore toujours si ces anticorps anticœur agissent directement sur le tissu cardiaque ou bien sont associés à une réponse relayée par les récepteurs hypervariés des lymphocytes T. Une étude plus approfondie concernant le lien entre la cardiopa-

thie d'origine et les anticorps anticœur, ainsi que leur identification par des anticorps monoclonaux spécifiques, devrait permettre de répondre à ces questions.

[1. Bevan M. *Nature* 1967 ; 325 : 192-4.]

[2. Dunn MJ, *et al. Transplantation* 1991 ; 51 : 806-12.]

■■■ Être dyslexique ou ne pas l'être, la frontière entre les deux états est apparemment beaucoup moins nette que l'on avait l'habitude de le croire. Sur la base d'une étude longitudinale portant sur 414 enfants examinés trois fois sur quatre ans, Shaywitz *et al.* (Yale, New Haven, USA) soutiennent au contraire que la capacité à lire correctement suit dans la population une distribution normale et non pas bimodale [1]. La dyslexie serait ainsi à l'extrémité basse d'un continuum et non pas isolée par rapport à une population non pathologique. La dyslexie ne serait donc pas, pour ces auteurs, un état pathologique mais une simple déviation par rapport à la normale, dont l'importance pourrait être graduée comme, disent les auteurs, la tension artérielle. La même étude apporte également des arguments à l'appui d'une grande variabilité des diagnostics de dyslexie. Parmi les 25 enfants diagnostiqués comme dyslexiques en première année d'école, seulement 7/25 l'étaient toujours deux ans plus tard alors que 24 autres enfants appartenaient alors au groupe. Deux ans plus tard encore, 14/24 restaient dans le groupe pathologique dans lequel ils étaient rejoints par 10 nouveaux venus. Ces résultats, associés à l'hypothèse des auteurs selon laquelle la dyslexie n'est pas vraiment un état pathologique, invitent sans doute à une certaine retenue quant aux mesures à prendre après un diagnostic précoce au tout début de l'âge scolaire.

[1. Shaywitz SE, *et al. N Eng J Med* 1992 ; 326 : 145-50.]

■■■ **Production de protéines membranaires dans les globules lipidiques du lait.** La production par génie génétique de protéines membranaires, normalement associées à la bicouche lipidique des membranes cellulaires, est difficile du fait de leur habituelle insolubilité. La firme de biotechnologie Genzyme Corporation, de Framingham, en collaboration avec des chercheurs de la Tufts University, dans le Massachusetts (USA) [1], vient de créer des souris transgéniques synthétisant, dans les protéines du lait, la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), en cause dans la mucoviscidose. Le transgène est composé de l'ADNc codant pour le CFTR inséré entre les exons 2 et 7 du gène de la β -caséine de chèvre, avec toutes ses régions régulatrices. La protéine CFTR est retrouvée associée aux globules lipidiques du lait. Ceux-ci sont composés d'un cœur lipidique entouré d'une petite quantité de cytoplasme et d'un fragment de membrane plasmique arraché au moment de la sécrétion des constituants du lait, lorsque les lipides insolubles forment des bulles à la surface des cellules de l'épithélium mammaire exocrine. Aucune indication n'existe, à ce jour, quant à l'activité de cette protéine CFTR. Si elle se révèle fonctionnelle, sa production dans le lait, sous une forme facile à isoler, pourrait constituer une source importante d'un matériel précieux pour les études des relations entre la structure et la fonction. Plus généralement, l'association de protéines membranaires insolubles aux globules lipidiques du lait pourrait constituer une méthode générale d'obtention en grande quantité de ce matériel dans les globules lipidiques du lait d'animaux transgéniques.

[1. Di Tullio P, *et al. Biotechnology* 1992 ; 10 : 74-7.]

■■■ **Localisation sur le chromosome 8 du gène d'une maladie génétique associée à un vieillissement accéléré.** Le syndrome de Werner, maladie autosomique récessive rare, s'accompagne d'un syndrome de vieillissement accéléré, si bien que le gène qui en est responsable pourrait être l'un de ceux contrôlant, normalement, la longévité. Des chercheurs nippon-américains de San Francisco (CA, USA), Tokyo (Japon) et Marshfield (WI, USA) viennent, grâce à l'étude de plusieurs familles de malades atteints de cette affection, de localiser, sur le bras court du chromosome 8, le gène impliqué dans, au moins, certaines des familles de Werner. La méthode utilisée — démontrant, ici encore, son efficacité — est celle des polymorphismes de micro-satellites, c'est-à-dire ces répétitions, un nombre variable de fois, du dinucléotide CT qu'il est possible d'étudier par PCR à l'aide d'amorces reconnaissant des séquences uniques situées de part et d'autre. La découverte de ce gène — de même que de ceux des autres maladies associées à un vieillissement prématuré (par exemple, la progéria) — constitue incontestablement une voie d'accès, peut-être privilégiée, aux mécanismes génétiques de la sénescence.

[1. Goto M, *et al. Nature* 1992 ; 355 : 735-8.]

■■■ **Modèle murin de maladie d'Alzheimer : rétractations et suspicion de fraude.** *médecine/sciences* présentait récemment (*m/s* n° 8, vol. 7, p. 859) différentes publications rapportant la création de souris transgéniques ayant intégré et exprimant tout ou partie du gène codant pour le précurseur du peptide β -amyloïde, accumulé dans les plaques amyloïdes qui sont, avec les pelotons neurofibrillaires, l'un des signes anatomo-pathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Plus récemment, nous rapportions même les résultats d'une équipe américano-japonaise montrant que l'expression, dans des souris transgéniques, de la région de la protéine précurseur APP (*amyloid peptide precursor*) codant pour les 100 acides aminés carboxy-terminaux développaient un modèle presque parfait, sur le plan anatomo-pathologique, de maladie d'Alzheimer avec, non seulement des dépôts extracellulaires mimant les plaques amyloïdes, mais encore des pelotons neurofibrillaires (*m/s* n° 2, vol. 8, p. 180). Malheureusement, des trois modèles publiés jusqu'à présent, deux semblent devoir être retirés... et on attend des nouvelles du troisième. Dans le cas de Kawabata *et al.* [1], les auteurs reconnaissent que les autres souris transgéniques étudiées après publication de leur article ne présentaient pas les mêmes signes [1-3]. Certains scientifiques américains ont même élevé des doutes quant à la nature des documents présentés initialement par ces auteurs, terriblement évocateurs, de fait, des lésions rencontrées dans le cerveau de malades décédés de maladie d'Alzheimer [3]. De là à supposer que l'origine de ces documents est une pièce humaine, et non point un cerveau de souris transgénique, il n'y avait qu'un pas, franchi par certains et justifiant qu'une enquête du NIH soit entreprise [3]. Les souris transgéniques publiées par Wirak *et al.*, possédant et exprimant comme transgène un fragment correspondant à la séquence du peptide β -amyloïde, ne semblent, en fait, pas avoir de lésions cérébrales différentes des images observées chez les animaux non transgéniques possédant le même fond génétique. Les dépôts décrits ne correspondent pas, en réalité, à l'accumulation de peptides β -amyloïdes transgéniques [3, 4]. Il ne reste donc que les résultats de Quom *et al.* à n'avoir pas été, jusqu'à ce jour, démentis [5]. Nul doute cependant que ce modèle de souris possédant un transgène constitué de la totalité du gène codant pour la protéine APP fera l'objet d'examen complémentaires extrêmement attentifs à la lumière des désillusions créées par les autres modèles.

[1. Kawabata S., *et al. Nature* 1991 : 354 : 476-8.]

[2. Kawabata S., *et al. Nature* 1992 : 356 : 23.]

[3. Marx J., *Science* 1992 : 255 : 1200-2.]

[4. Wirak DO., *et al. Science* 1991 : 253 : 323-5.]

[5. Quom D., *et al. Nature* 1991 : 352 : 239-41.]

[1. Kawabata S., *et al. Nature* 1991 : 354 : 476-8.]

[2. Kawabata S., *et al. Nature* 1992 : 356 : 23.]

[3. Marx J., *Science* 1992 : 255 : 1200-2.]

[4. Wirak DO., *et al. Science* 1991 : 253 : 323-5.]

[5. Quom D., *et al. Nature* 1991 : 352 : 239-41.]